

# KOAH Alevlenmesi

## Alevlenmeler, Alevlenmelerin Önlenmesi, Tedavisi ve Prognostik Anlamı

### COPD Exacerbations

#### Exacerbations and Preventing, Treatment and Prognostic Significance of Exacerbations

Dr. Ömer ARAZ, Dr. Elif YILMAZEL UÇAR, Dr. Metin AKGÜN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

#### ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup maliyeti yüksek bir hastalıktır. Maliyet, hastalık ilerledikçe, alevlenme gelişimine ve hastaneye yatış ihtiyacına bağlı olarak artmaktadır. KOAH alevlenmelerini önlemek, KOAH tedavisinin temel hedeflerinden biridir. Alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalar, yeniden hastaneye yatış ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. İnhaler kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler, fosfodiesteraz inhibitörleri, pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi çok sayıda tedavi seçeneğinin alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.

Bu yazıda sık atak fenotipi ve alevlenmelerde profilaktik antibiyotik kullanımı başta olmak üzere son yıllarda KOAH alevlenmesi konusundaki yenilikler özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alevlenme, KOAH, fenotip, patogenezi, profilaksi, prognoz, tedavi.

#### SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has important morbidity and mortality and it is a costly disease. The cost increases with the progression of the disease, development of exacerbation and requirement of hospitalization. Preventing COPD exacerbations is one of the main treatment goals of COPD. Hospitalized patients for exacerbations are at high risk for re-hospitalization and mortality. Many treatment options, such as inhaled corticosteroids, long acting bronchodilators, phosphodiesterase inhibitors and pulmonary rehabilitation, have been shown to reduce the frequency of COPD exacerbations.

In this review, recent advancements, especially frequent exacerbation phenotype and prophylactic antibiotic use, on COPD exacerbations were summarized.

**Key Words:** COPD, exacerbation, phenotype, pathogenesis, prognosis, prophylaxis, treatment.

#### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Metin AKGÜN  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum  
Email: akgunm@gmail.com

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim (GOLD), alevlenmeyi, hastada solunum yolu semptomlarında (özellikle dispne, balgam miktarında ve pürülansında artış) günlük değişkenliğin ötesinde artış ve tedavide değişiklik gerektirecek ölçüde kötüleşme olarak tanımlamaktadır<sup>(1)</sup>. Alevlenme tanısını koyarken solunum sistemi semptomlarını kötüleştiren pnömotoraks, pulmoner emboli ve pnömoni gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir.

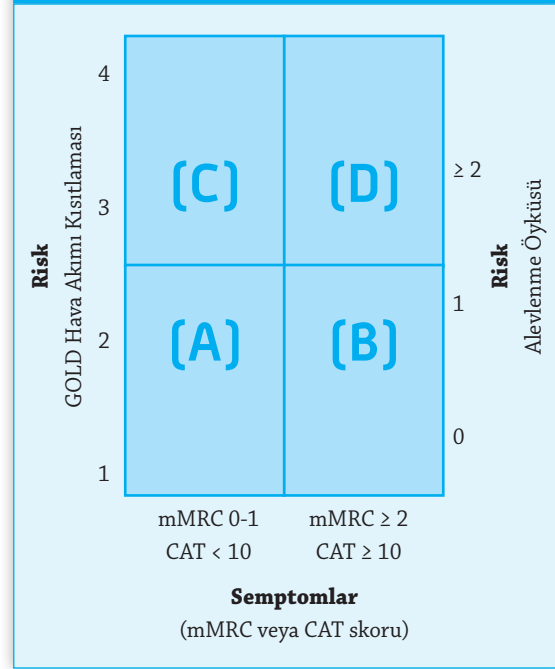
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, maliyeti yüksek bir hastalıktır<sup>(2)</sup>. Maliyet, hastalık ilerledikçe, alevlenme gelişimine ve hastaneye yatış ihtiyacına bağlı olarak artmaktadır<sup>(3)</sup>. KOAH alevlenmelerini önlemek, KOAH tedavisinin temel hedeflerinden biridir. Alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalar, yeniden hastaneye yatış ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. KOAH ayrıca eşlik eden hastalıklar nedeniyle hastaneye yatışı ve hastane mortalitesini artırmaktadır<sup>(4)</sup>. İnhaler kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler, fosfodiesteraz inhibitörleri, pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi çok sayıda tedavi seçeneğinin alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir<sup>(3,5)</sup>.

Alevlenme semptomları gün içerisinde aniden ortaya çıkabildiği gibi, birkaç gün süren yavaş bir seyir de gösterebilir. Kademeli bir şekilde alevlenme semptomları ortaya çıkanlarda semptomlar aniden alevlenme gelişimlere göre daha siliktir. Bu hastalarda iyileşme süreci de uzun sürmektedir (11 güne 13 gün,  $p < 0.001$ )<sup>(6)</sup>.

Hava akımı kısıtlılığı arttıkça alevlenme riski artmaktadır<sup>(1)</sup>. Spirometrik olarak GOLD 2 olanlarda alevlenme sayısı yılda 0.7-0.9 arasında iken GOLD 4 olanlarda yılda 1.2-2.0 alevlenme görülmektedir<sup>(1,3,7,8)</sup>. Daha önceki değerlendirmelerden farklı olarak GOLD 2011 güncellenmesinde yılda 0-1 alevlenme geçirenler düşük risk, iki veya daha fazla alevlenme geçirenler yüksek risk grubunda yer almaktadırlar (Şekil 1)<sup>(1)</sup>.

KOAH alevlenmeleri ve hastaneye yatış kış aylarında artmaktadır<sup>(9)</sup>. Sıcak aylarda hastaneye yatış oranı %4.6 iken, soğuk aylarda bu oran %8.4'e çıkmaktadır ( $p = 0.005$ ). Alevlenmeler özellikle Kasım-Şubat ayları arasında daha ağır seyretmekte, iyileşme periyodu kış aylarında daha uzun sürmektedir (9 güne 10 gün,  $p < 0.005$ ). Bu aylarda soğuk iklim şartları nedeniyle dış ortam aktivitesindeki

Şekil 1. GOLD 2011, birleşik değerlendirme modeli.



azalma alevlenme gelişimine katkı sağlayabilir<sup>(10)</sup>. Tropikal bölgelerde alevlenme sayısında mevsimsel değişiklik olmaması ve kış aylarında alevlenmelerin ve hastaneye yatışın artması, kış mevsiminin alevlenme gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir<sup>(9)</sup>.

Yaşlı hastaların KOAH hakkında daha az bilgiye sahip olduğu, kişisel bakımlarının daha kötü olduğu ve alevlenme semptomlarını daha kötü algıladıkları gösterilmiştir. Daha fazla semptom, daha ağır klinik tabloya, eşlik eden hastalığa ve mortaliteye sahip olmalarına rağmen hastane başvuruları ve klinik takipleri daha azdır<sup>(11)</sup>.

BODE indeksin yükseldiği olgularda altı dakika yürüme testinin düşük olması ve modifiye "Medical Research Council (MRC)" skorunun yüksek olması bu hastalarda fonksiyonel durumun bozulduğunu göstermektedir. Fonksiyonel durumu bozulan, yani BODE indeksi yüksek olan hastalarda atak sıklığı, hastaneye yatış sayısı ve hastanede yatış süresi daha fazladır<sup>(12)</sup>.

Gastroözofageal reflü varlığı, alevlenme nedeniyle hastaneye yatış için bağımsız bir belirleyicidir. Ağır reflüsü olanlarda daha sık alevlenme görülmektedir<sup>(13,14)</sup>.

Bilgisayarlı tomografide (BT) pulmoner arter çapının, aort çapına oranının (PA: A oranı) > 1 olması

ile ağır alevlenme (önceden geçirme ve gelecekte geçirme) arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(1,15)</sup>.

### SIK ATAK FENOTİPİ

KOAH'lı hastaların bir kısmında alevlenmeye kişisel bir yatkınlık olduğu için diğer hastalara göre daha sık alevlenme geçirmektedirler<sup>(16)</sup>. Sık alevlenme geçirme öyküsü olanlarda akciğer fonksiyon kaybı daha hızlı<sup>(17)</sup>, yaşam kalitesi daha kötü<sup>(18)</sup>, yeniden hastaneye yatış<sup>(19)</sup> ve mortalite riski<sup>(20)</sup> daha fazladır. Bu nedenle sık alevlenme geçirme riski olan hastaların belirlenmesi önemlidir. KOAH ilerledikçe alevlenmeler daha sık görülmekte ve ağırlık dereceleri artmaktadır. Ancak bir grup hastada hastalığın ilerlemesinden bağımsız olarak, sık alevlenmelere duyarlı oldukları için daha fazla alevlenme görülmektedir. Bu hastalarda alevlenme sıklığının temel belirleyicisi önceden alevlenme geçirmiş olma öyküsüdür<sup>(16)</sup>. Alevlenmelere duyarlı fenotipte, hava akımı kısıtlamasından bağımsız olarak, intrinsek bir duyarlılık sonucu alevlenme geliştiği düşünülmektedir.

### PATOGENEZ ve ETİYOLOJİ

Alevlenmeler sistemik ve hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla tetiklenebileceği gibi, çevresel faktörler sonucu da gelişebilir.

### İnflamasyon

Sistemik inflamasyona ait biyolojik belirteçler, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara bağlı alevlenmelerde artmaktadır<sup>(21)</sup>. Şimdiye kadar çalışılan biyolojik belirteçlerden birçoğu arasında korelasyon belirlenmiş olmasına rağmen bunları klinik değişkenlerle doğrudan ilişkilendirmek zordur. Biyolojik belirteçlerden C-reaktif protein, atağın belirlenmesinde, prokalsitonin ise antibiyotik kılavuzluğu açısından potansiyel kullanım alanına sahip olabilir<sup>(22)</sup>. Stabil KOAH'lılarda kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak bakır ve selenyum artışı olurken alevlenme döneminde tüketime bağlı azalma görülmektedir<sup>(23)</sup>. Dolaşımdaki trombosit-monosit agregatları KOAH'lı olgularda artmaktadır. Trombosit aktivasyonu alevlenme dönemlerinde daha fazla artış göstermektedir<sup>(24)</sup>. Bu bulgu KOAH'ta kardiyovasküler riskin neden arttığını açıklayan yeni bir mekanizma olabileceği gibi, trombosit inhibisyonunun yeni bir tedavi

hedefi olabileceğini göstermektedir. Düşük Fut8 (alfa 1,6-fukoziltransferaz) aktivitesi olanların sık atak geçirdiği görülmüştür<sup>(25)</sup>.

Respiratuar viral enfeksiyonlar, bakteri kolonizasyonu ile birlikte KOAH atakların en önemli nedenidirler. Stabil hastalıkta latent viral enfeksiyon olduğuna dair bulgular olması KOAH'taki kronik inflamasyonun nedeninin latent virüs enfeksiyonu olabileceğini düşündürmektedir. Tip 1 sitokin olan interlökin 15 (IL-15) viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hava yollarındaki epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Artan IL-15, KOAH'taki inflamasyonda doğrudan reseptörleri aracılığıyla, tip-1 immün yanıtı artırarak veya apoptozisi azaltarak ya da dolaylı olarak "natural killer" ve CD8+ T-hücrelerinin sitotoksik aktivitesini düzenleyerek rol oynamaktadır<sup>(26)</sup>. Astımlı hastalarda atak sırasında hava yolu mukozasında sisteinil-lökotrien 1 [CysLT (1)] reseptör ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Benzer şekilde ağır atak geçiren KOAH'lı hastaların da bronş mukozasında CysLT (1) reseptörü pozitif hücreler çok artmaktadır<sup>(27)</sup>. Fut8 (alfa 1,6-fukoziltransferaz) eksikliğinde akciğere inflamatuvar hücre göçünde artış olmaktadır. Düşük Fut8 aktivitesi olanlarda daha sık atak gelişmektedir. Bu da Fut8 aktivitesinin KOAH'ın ilerlemesinde ve atak gelişiminde biyokimyasal bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir<sup>(25)</sup>.

### Viral enfeksiyonlar

Alevlenmelerde viral enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Viral enfeksiyonların alevlenmeyi tetikleyebileceği yönündeki ilk kanıt, alevlenme ile birlikte soğuk algınlığı semptomlarının bir arada görülmesinden gelmektedir. Soğuk algınlığının en sık etkeni rinovirüstür. Bir çalışmada alevlenmelerin %64'üne yakınında alevlenme başlangıcından yaklaşık 18 gün öncesinde semptomatik soğuk algınlığı olduğu belirlenmiştir<sup>(28)</sup>. Londra KOAH kohortunda, alevlenmelerin %40'ına yakınında alevlenmelerin viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, en sık etkenin ise rinovirüs (%58) olduğu görülmüştür<sup>(28)</sup>. Başka bir çalışmada da alevlenmelerin %56'sında respiratuar virüsler belirlenmiş, yine en sık etken olarak, viral enfeksiyonların %36'sında rinovirüs tespit edilmiştir<sup>(29)</sup>.

Kuzey yarımkürede kış aylarında, dış ortam sıcaklığının düşüşü ile birlikte, akciğer fonksiyonlarında az ancak önemli miktarda düşüş görülmesi nede-

niyle KOAH alevlenmeleri hem daha sık görülür hem de daha ağır seyredebilir<sup>(30)</sup>. Alevlenmelerdeki bu artış, kış aylarındaki respiratuar virüslerin prevalansının artışına veya üst solunum yollarının soğuk havalarda viral infeksiyonlarındaki duyarlılığındaki artışa bağlı olabilir<sup>(31)</sup>.

Alevlenme geçiren hastaların nazal aspirasyonunda RSV belirlenmiştir<sup>(28)</sup>. RSV, ilginç bir şekilde stabil hastalarda, alevlenme geçirenlere göre daha fazla tespit edilmektedir (%23.5'e %14.2). Stabil hastalığı olup, RSV tespit edilen hastalarda inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin daha yüksek, gaz değişiminin daha fazla bozulmuş ve akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu belirlenmiştir<sup>(28)</sup>. Bu nedenle RSV'nin KOAH'ta kronik hava yolu infeksiyonu nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Alevlenmelerde influenza, nispeten daha az oranda belirlenmektedir<sup>(28)</sup>. Kronik akciğer hastalığı olanlarda influenzaya karşı aşılmasının yaygınlaşması bunda etkili olabilir. Önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinin influenza mevsiminde iki kat arttığı gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

Yeni yapılan bir çalışmada pikornavirüsler ve koronavirüsler KOAH alevlenmelerinde en sık neden olarak belirlenmiştir<sup>(33)</sup>.

### Bakteriyel İnfeksiyonlar

Bakteriler alevlenmelerde, standart kültür teknikleri ile balgamda, %40-60 oranında belirlenmektedir<sup>(34)</sup>. KOAH alevlenmelerinde en fazla izole edilen patojenler *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumonia*'dir. Ağır alevlenmelerde *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *S. aureus*, *A. baumani* ve *H. influenzae* gibi bakteriler de izole edilmektedir<sup>(35)</sup>. KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı için yapılmış 14 çalışmanın sonuçlarına göre bakteriyel infeksiyon etkenlerinin sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>(36)</sup>. Balgamın pürülan olması alevlenme nedeninin bakteriyel infeksiyon olma olasılığını artırmaktadır. Pürü-

lan balgam olan alevlenmelerde pozitif bakteri kültürü %84 iken, mukoid balgamı olanlarda bu oran %34'e kadar düşmektedir ( $p < 0.001$ ). Balgam pürülanı arttıkça bakteriyel yük de paralel olarak artmaktadır<sup>(31)</sup>.

Sık atak geçirenlerde alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyon daha fazladır<sup>(37)</sup>. Bakteriler viral infeksiyon gelişiminde duyarlılık oluşumunda da rol oynayabilir. Bazen viral ve bakteriyel infeksiyonlar alevlenme gelişiminde sinerjik etki gösterebilirler<sup>(38)</sup>.

### Çevresel Faktörler-Hava Kirliliği

Epidemiyolojik veriler hava kirliliğinin de alevlenme gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. Hava kirliliğinin arttığı dönemlerde KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatışlar artmaktadır<sup>(31)</sup>. Hava kirliliği muhtemelen hava yolu inflamasyonunu ve immüneyi etkileyerek KOAH alevlenmelerine neden olmaktadır.

### Klinik Değerlendirme

Stabil KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde kullanılan sekiz maddelik KOAH değerlendirme testi (CAT)<sup>(39)</sup> atak sonrası hastaların sağlık durumunu göstermede de hassas olduğu ortaya konulmuştur.

BAP-65 skoru (yükselmiş BUN, mental durumda değişiklik, nabızın  $> 10^9$ /dakika olması ve 65 yaş üstü) hastalığın ağırlığını belirlemede ve risk durumunu değerlendirmekte kullanılabilir<sup>(40)</sup>.

### AYIRICI TANI

KOAH alevlenmesi nedeniyle acile başvuran hastalarda troponin seviyesinde artış, göğüs ağrısı ve seri EKG değişiklikleri görülebilir. Bu tür olguların 1/12'sinde miyokard infarktüsü kriterleri bulunmaktadır<sup>(41)</sup>.

### ALEVLENMELERİN ÖNLENMESİ

Alevlenmeler mortaliteyi ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca, yeni atak gelişimini ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybı hızlandırmakta, kas kitlesinde azalmaya katkıda bulunmaktadır. Fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve mental durumun etkilenmesi (anksiyete, depresyon) nedeniyle, alevlenmeler maluliyete yol açmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadırlar. İş gücü kaybına yol açmakta ve KOAH'a bağlı maliyetin

**Tablo 1. KOAH alevlenmelerinde en sık belirlenen bakteriler.**

Ekten	İzole edilme yüzdesi
<i>Haemophilus influenzae</i>	%13-50
<i>Moraxella catarrhalis</i>	%9-21
<i>Streptococcus pneumonia</i>	%7-26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	%1-13

yaklaşık olarak %60'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle alevlenmelerin önlenmesi temel bir konudur<sup>(42)</sup>.

İsveç'te yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların tedavilerinde rehberlere uyumun iyi olmadığı ancak rehberlere uyumun atak gelişimi üzerine etkisinin sınırlı olduğu bulunmuştur<sup>(43)</sup>.

Alevlenmelerin önlenmesi ve KOAH nedeniyle hastaneye yatışı azaltmak için çok sayıda farmakolojik ve non-farmakolojik girişim denenmiştir (Tablo 2). Hedefe yönelik olarak en uygun şekilde yapılmış olsa da bu yaklaşımlar tamamen etkin değildir. Bu yüzden yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

### Farmakolojik Tedaviler

Bazı tedaviler bir kere verildikten sonra alevlenmeleri önleme etkisi uzun sürerken, diğerlerinin bu etkisi sürekli kullanıldıklarında ortaya çıkar.

**İnhaler kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatörler:** ISOLDE çalışmasında flutikazon alan grupta alevlenmelerde %25'lik azalma görülmüştür<sup>(44)</sup>. Tek başına  $\beta_2$ -agonist kullanımı da alevlenmeleri azaltabilir. TORCH çalışmasında tek başına verilen flutikazon ve salmeterolün alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir<sup>(45)</sup>. Uzun etkili beta adrenerejik (LABA)+ inhaler kortikosteroid (IKS) (p= 0.0178) ve uzun etkili antikolinerejik (LAMA) (0.0011) kullananlarda da alevlenme önemli ölçüde azalmaktadır<sup>(43)</sup>. Budesonid/formoterol'un 320/9 ve 160/9'luk kombinasyonları tek başına formoterole göre atak sıklığını sırasıyla %34.6 ve %25.9 oranında azaltmakta, atağa kadar geçen süreyi uzatmaktadır<sup>(46)</sup>. TORCH çalışmasında da kombinasyon tedavisinin alevlenmeyi tek başına flutikazon veya salmeterol kullanımına göre daha fazla azalttığı gösterilmiştir (45). Orta-ağır alevlenme plasebo grubunda yılda 1.13 iken, salmeterol grubunda 0.97, flutikazon grubunda 0.93 ve kombinasyon tedavisi alan grupta 0.85 olarak belirlenmiştir.

Uzun etkili bronkodilatörlerle ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmaların (24 haftadan uzun süre tedavi verilen, 11.871 olguluk 17 çalışma) değerlendirildiği bir meta-analizde salmeterol, formoterol ve indakaterolün KOAH alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Salmeterolün IKS ile kombine edilmeden de alevlenmeleri azaltıcı etkisi bulunmaktadır<sup>(47)</sup>. Tiotropium, KOAH alevlenmelerini önlemede ve KOAH nedeniyle hastaneye yatışı azaltmada grup olarak LABA'lara göre daha etkilidir<sup>(48)</sup>. Orta-ağır KOAH'lı olgularda atakları önlemede tiotropiumun salmeterole göre daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(49)</sup>.

Üçlü tedavi KOAH'lı olgularda sık olarak kullanılmaktadır. Tiotropium'un IKS + LABA kombinasyonuna eklenmesi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, alevlenmelere bağlı hastaneye yatışı ve oral kortikosteroid kullanımı gereksinimi IKS + LABA kullanımına göre daha fazla azaltmaktadır<sup>(50)</sup>. Toplam 35 çalışmanın verilerine dayalı olarak yapılan ağ çalışmasında tüm inhaler ilaç tedavilerinin (LABA, LAMA ve IKS; tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak) alevlenmeleri azalttığı ve aralarında çok ciddi farklar olmadığı görüldü<sup>(51)</sup>. Alt grup analizinde ise FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %40'ının altında olanlarda LAMA, IKS ve kombinasyon tedavisinin alevlenmeler önemli ölçüde azalttığı, tek başına LABA kullanımının azaltmadığı belirlenmiştir.

KOAH'lı hastalarda alevlenmeler kış aylarında fazla olduğu için bu dönemde önceden kullandığı inhaler kortikosteroidin kesilmemesi önerilmektedir. Balgamda eozinofil fazla olanlarda, uzun süreli KOAH semptomu olanlarda, > 40 paket/yıl sigara anamnezi olanlarda ve Kasım, Aralık, Ocak aylarında IKS kesilen hastalarda alevlenme sıklığı artmaktadır<sup>(52)</sup>.

**Fosfodiesteraz inhibitörleri:** Teofilinin alevlenmeleri azalttığı yönünde bulgular vardır<sup>(53)</sup>. Ancak teofilin nonselektif bir fosfodiesteraz inhibitörü ol-

**Tablo 2. KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığını veya hastaneye yatışı azaltmak için kullanılan yöntemler.**

Farmakolojik	Non-farmakolojik
İnhale kortikosteroidler	Volüm azaltıcı cerrahi
Uzun etkili bronkodilatörler	Evde oksijen tedavisi
Fosfodiesteraz inhibitörleri	Ventilatör desteği
Profilaktik Antibiyotik Kullanımı	Pulmoner rehabilitasyon
Mukolitikler	
Aşı	

duğu için, toksisite potansiyeli, plazma düzeyinin kontrol edilmesi gerekliliği ve diğer ilaçlarla etkileşimi nedeniyle kullanım alanı daralmaktadır. Özellikle yaşlılarda teofilin kullanımında, eşlik eden hastalıkların ve bunların tedavisi ile ilgili ilaçların artması yanı sıra farmako-kinetiklerindeki değişiklik nedeniyle daha fazla dikkatli olunmalıdır. Bu yüzden teofilin inhaler ilaç kullananlarda, etkili seçenekler (LABA, LAMA, IKS) denendikten sonra veya inhaler ilaç kullanamayanlarda düşünülmelidir. Kullanılacaksa dozu monitörize edilmeli, alevlenmelerde makrolid veya florokinolon grubu antibiyotik kullanılacaksa dozu azaltılmalıdır<sup>(54)</sup>.

Selektif fosfodiesteraz inhibitörlerinin teofiline göre daha az yan etkisi vardır. Roflumilast kullanımı ile sık atak geçirenlerde orta ve ağır ataklarda azalma görülmektedir (RR: 0.78, %95 Güven Aralığı, 0.66-0.91, p= 0.002)<sup>(55)</sup>. Atak sıklığı hem LABA hem de kısa etkili beta adrenerjik (SABA) kullananlarda azalmaktadır<sup>(55)</sup>. Roflumilast kullanımı ile alevlenmelerde %14.3'e kadar azalma olmaktadır. Azalma kronik bronşiti olanlarda daha belirgindir (%26.2, p= 0.001)<sup>(56)</sup>.

**Profilaktik Antibiyotik Kullanımı:** Makrolid grubu antibiyotiklerle yapılan tedavilerin özellikle sık atak geçiren hastalarda KOAH alevlemelerini önlediği, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>(57)</sup>. Makrolidler, antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar ve anti-viral etki, balgam miktarını azaltma, biyofilm oluşumunu engelleme, bakteriyel virülans faktör oluşumunun inhibisyonu gibi farklı fizyolojik özellikleri vardır. Bu özel etkiler makrolid alan KOAH'lı hastalarda atakların oluşumunu engelleyici rol oynayabilir<sup>(57)</sup>. Alevlenme riski fazla olan hastalarda (sürekli oksijen kullanan, son bir yıl içerisinde acile başvurusu veya alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü) bir yıl boyunca günlük 250 mg azitromisin kullanımının atak gelişim sıklığını azalttığı gösterilmiştir<sup>(5,58)</sup>. Azitromisin kullanımı sonucu bazı respiratuar patojenlerin kolonizasyonu azalmakta, yaşam kalitesi artmakta, makrolide dirençli bakteri kolonizasyonunda artış olmakta ve hastaların bir kısmında işitme kaybı oluşmaktadır<sup>(5)</sup>. Alevlenmelerin maliyeti, akciğer fonksiyon kaybı, yaşam kalitesi üzerine etkisi ve mortalite riski göz önüne alındığında, alevlenme riski olanlara profilaktik antibiyotik verilmesi makul görülmektedir. Ancak bu hastalar işitme kaybı ve düzeltilmiş QT uzaması riski açısından izlenmelidir. Ayrıca, bu

yaklaşımın uzun süreli etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

**Mukolitikler:** Mukolitiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Yapışkan balgamı olan hastalarda karbosistein gibi mukolitiklerin kullanımının alevlenme sıklığını azalttığına yönelik bulgular vardır<sup>(59)</sup>.

**Aşı:** İnfluenza aşısı, pnömoni veya influenza nedeniyle hastaneye yatışı %27, mortaliteyi %48 oranında azaltmaktadır<sup>(60)</sup>. Pnömonok aşısının da benzer şekilde pnömoniyeye bağlı hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir. Ancak KOAH'lı hastalarda polisakkarid pnömonok aşısı ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde toplumda gelişen pnömoni insidansında bir azalma olmadığı belirlenmiştir<sup>(61)</sup>. Çalışmanın alt grup analizi, mortalite açısından bir fark olmamasına rağmen özellikle ağır hava yolu obstrüksiyonu olanlarda ve 65 yaş altındakilerde pnömoni insidansında azalma olduğunu göstermiştir<sup>(61)</sup>. Veriler, influenza ve pnömonok aşısının additif etkilerinin olduğu yönündedir<sup>(60)</sup>. Bu yüzden her iki aşı KOAH'lı hastalarda önerilmektedir<sup>(54)</sup>. Yalnız, bu çalışmaların hiçbirinde doğrudan KOAH alevlenmesine etkilerine bakılmamıştır.

KOAH ataklarını önlemek için bakteriyel lizat kullanımı merak uyandıran bir konsepttir. Bakteriyel lizatlar, etki mekanizmaları tam olarak bilinmemesine karşın, bakteriyel infeksiyonlara karşı spesifik immün yanıtın güçlü uyarıcılarıdır. Alt solunum yollarındaki bakteriyel yükü, atakların sayısını ve ağırlığını, alevlenmeye bağlı hastaneye yatışı ve antibiyotik ihtiyacını azaltırlar<sup>(62)</sup>. Ancak bakteriyel lizatların KOAH alevlenmelerinde profilaktik kullanımı için bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Statin kullanan hastalarda bir yıllık takipte toplam atak sayısında ve ağır atak sıklığında azalma olduğu, yaşam kalitelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>(63)</sup>.

### Non Farmakolojik Tedavi

**Volüm azaltıcı cerrahi:** Volüm azaltıcı cerrahi, amfizemi üst lobda baskın olan ve başlangıçta düşük egzersiz kapasitesine sahip olanlarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir<sup>(64)</sup>. Aynı çalışmanın retrospektif analizinde volüm azaltıcı cerrahinin alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir<sup>(65)</sup>. Bu etki,

muhtemelen postoperatif akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle, bu tedavi seçeneği, uygun hastalarda düşünülmelidir.

**Evde oksijen tedavisi ve ventilatör desteği:** Oksijen tedavisinin ataklar üzerine spesifik bir etkisi ortaya konulmamış olmasına rağmen, evde uzun süreli oksijen tedavisini az kullananlarda hastaneye yatışın daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(66)</sup>. Hiperkapnik hastalarda evde NIMV kullanımı hastaları sağ kalımını olumlu olarak etkilemektedir<sup>(67)</sup>, ancak NIMV kullanımının doğrudan alevlenmeler üzerine etkisi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Pulmoner rehabilitasyon ve eğitim:** Pulmoner rehabilitasyon alevlenmeleri azaltmasına rağmen<sup>(68)</sup>, bu etkinin sürekliliği için devam programları gereklidir. Alevlenme yönetimi açısından hasta eğitimi büyük önem taşımaktadır. Hastalara alevlenmeyi erken tanımaları için kişisel bir eylem planı oluşturulması alevlenmenin etkisini azaltmakta ve iyileşme süresini kısaltmaktadır<sup>(69)</sup>.

## ALEVENME TEDAVİSİ

KOAH alevlenmelerinin tedavisinin üç ana bileşeni vardır: Kısa etkili bronkodilatörler (beta-adrenerjik agonistler ve antikolinergikler), glukokortikoidler ve antibiyotik tedavisi<sup>(70)</sup>.

### Beta-Adrenerjik Agonistler

İnhaler kısa-etkili beta-adrenerjik agonistler (örneğin; albuterol), etkilerinin hızlı başlaması ve etkin bronkodilatasyon sağlamaları nedeniyle alevlenme tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Nebulizatör, ölçülü doz inhaler (ÖDİ) cihazı veya "spacer" ile kullanılabilirler. Alevlenme tedavisinde ÖDİ cihazların nebulizatörler kadar etkili olduğu yönünde bulgular olmasına rağmen<sup>(1)</sup>, ÖDİ'lerin uygun teknikle kullanımının güçlüğünden dolayı nebulizatör ile bronkodilatör verilmesi önerilmektedir.

Solunumla tetiklenen nebulizatörler (ST-N) ile bronkodilatör verilmesi, sürekli akımlı düşük volümlü nebulizatörlere (SADV-N) göre daha iyi bronkodilatasyon sağlamaktadır. Alevlenme geçiren hastalara iki farklı nebulizatör ile aynı dozda ilacın verildiği bir çalışmada, tedavi sonrası ST-N kullananlarda inspiratuar kapasitenin SADV-N kullananlara göre daha fazla arttığı ( $1.83 \pm 0.65$  L'ye  $1.42 \pm 0.49$  L,  $p = 0.03$ ) ve solunum sayısının

daha düşük olduğu ( $19 \pm 3.3$ 'e  $22 \pm 5.3$ ,  $p = 0.03$ ) gösterilmiştir<sup>(71)</sup>. Ancak Borg dispne skalası ile değerlendirilen dispne skorunda bir fark saptanmamıştır<sup>(71)</sup>. Sonuç olarak alevlenme geçiren hastalarda ST-N ile bronkodilatör verilmesi akciğer hiperinflasyonunu önlemede ve solunum sayısını azaltmada daha etkin olduğu söylenebilir.

Albuterol'ün nebulizatör için tipik dozu her birdört saat için ihtiyaç haline 2.5 mg, ÖDİ için yine ihtiyaç halinde 4-8 puff (her puff 90 µg) şeklindedir. Nebulizatör ile verilen albuterol dozunun 5 mg'a çıkarılmasının solunum fonksiyon testleri ve klinik sonuçlar üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>(72)</sup>. Aynı şekilde sürekli nebulizasyon yapılmasının ilave bir avantajı gösterilememiştir. Subkutanöz beta adrenerjik kullanımı ise sadece inhalasyon tedavisinin yapılmadığı olgularda düşünülmelidir.

### Antikolinergikler

İnhaler antikolinergik ilaçlar KOAH alevlenmelerinde beta adrenerjik agonistlerle birlikte kullanılmaktadır. Stabil KOAH'ta birlikte kullanımının ayrı ayrı tek başlarına kullanımına göre ilave yararı olduğu gösterildiği için<sup>(73)</sup> alevlenmelerde de sıklıkla birlikte kullanılmaktadır. Alevlenmelerde ihtiyaç oldukça her dört saatte bir nebulizatör ile 500 µg, ÖDİ ile iki puff (bir puff 18 µg) dozunda kullanımı önerilmektedir.

### Sistemik Steroid Kullanımı

Alevlenmelerde oral kortikosteroid kullanımı kanıta dayalı olup, yaygın kullanılmaktadır. Ancak hastalığın ve alevlenmenin ağırlık derecesine göre ve eşlik eden hastalık olarak diyabet varlığında dozun ne olacağı ve ne kadar süreyle verileceği konusu net değildir. Pratisyen hekimler arasında yapılan bir çalışmada genellikle günlük 30 mg prednizolon kullanıldığı, hastalığın ağırlığına göre sık olarak 5, 7, 10 veya 14 günlük tedavilerin verildiği, ancak diyabetli hastalarda nasıl bir yaklaşım gösterileceği konusunda hekimlerin net bir görüşü olmadığı görülmüştür<sup>(74)</sup>. Hastane kayıtlarının incelendiği bir çalışmada da vizing ve takipnesi olanlarda günde 60 mg'dan fazla steroid tercih edildiği, pnömonisi olmayanlara, olanlara göre daha fazla steroid verildiği görülmüştür<sup>(75)</sup>. GOLD, alevlenmelerde günde bir kez 30-40 mg prednizon veya eşdeğeri steroid kullanımını önermektedir<sup>(1)</sup>.

## Hastaneye Yatış

KOAH alevlenmeleri acil servis başvurularının %1'ini oluşturmakta ve %57'sinde hastaneye yatış gerekmektedir. Oksijenasyonu bozuk olan, nötrofilisi olan ve acilde antibiyotik yazılan hastalar daha fazla hastaneye yatmaktadır<sup>(76)</sup>.

## Antibiyotik Kullanımı

Kanıtı dayalı veriler, alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda antibiyotik kullanımının mortaliteyi ve tedavi başarısızlığını azalttığını göstermektedir<sup>(77)</sup>. Ayrıca, antibiyotiğin erken verilmesi daha sonra ventilatör ihtiyacını ve 30 gün içerisinde yeniden hastaneye yatışını engellemektedir<sup>(77)</sup>. Toplam olarak 356 hastanın yer aldığı dört randomize kontrollü çalışmada antibiyotik kullanımı ile kısa süreli mortalitenin (tedavi sonrası yedinci günden taburcu edildikten sonraki 18. aya kadar geçen sürede) plaseboya göre %77'ye kadar azaldığı gösterilmiştir. Aynı Cochrane derlemesinde<sup>(78)</sup> ve 321 hastayı içeren iyileşme başarısızlığı, kötüleşme veya ölümün incelendiği dört hastane verisini içeren bir meta-analizde<sup>(79)</sup> sonuçların antibiyotik lehine olduğu görülmüştür. 84.621 hastayı içeren oldukça büyük bir retrospektif kohort çalışmada hastanede yatışın ilk üç gününde antibiyotik verilenler ile ikinci günden sonra verilenler veya hiç verilmeyenler karşılaştırılmış, çalışmada erken antibiyotik verilenlerde daha sonra mekanik ventilasyon ihtiyacının daha az olduğu (%1.07'ye %1.80,  $p < 0.001$ ), daha sonra hastaneye yeniden yatışın azaldığı (%7.91'e %8.79,  $p < 0.001$ ), mortalitenin daha az olduğu (%1.04'e %1.59,  $p < 0.001$ ) ve tedavi başarısızlığının azaldığı (%9.77'ye %11.75,  $p < 0.001$ ) gösterilmiştir<sup>(80)</sup>.

**Antibiyotik seçimi:** Rehberlerde KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatırılan tüm ağır olgularda ve bakteriyel infeksiyon olması kuvvetle muhtemel olan hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. GOLD, mekanik ventilasyon desteği gereken (invaziv veya noninvaziv) ağır alevlenmelerde veya pürülan balgam varlığının yanında balgam miktarında artış veya dispne varlığında antibiyotik kullanımını önermektedir<sup>(1)</sup>. Ampirik antibiyotik tedavisi için uygun antibiyotikler penisilin + beta-laktamaz inhibitörleri, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlardır. Antibiyotik tedavisi balgamın veya endotrakeal aspiratın mikrobiyolojik inceleme sonuçlarına göre düzenlenmelidir<sup>(81)</sup>. Bir başka yaklaşım da

hastalarda risk değerlendirilmesi yapılarak uygun antibiyotik başlanmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını gerektiren risk faktörleri ileri yaş ( $> 65$ ), ek hastalık varlığı (özellikle kardiyak hastalık), ağır KOAH'ı olması ( $FEV_1 < beklenenin \%50$ 'si), sık atak geçirme öyküsü (yılıda üç veya daha fazla) ve son üç ay içerisinde antimikrobiyal tedavi kullanma öyküsüdür<sup>(82)</sup>.

KOAH alevlenmesinde ayaktan tedavi verilen hastalarda moksifloksasinin etkinliğinin amoksisilin/klavulanik asit ile karşılaştırıldığı MAESTRAL çalışmasında<sup>(83)</sup>, 60 yaş ve üzeri, beklenen  $FEV_1$ 'i %60'ın altında olan, Anthonisen Tip I atağı bulunan ve son bir yıl içerisinde ikiden fazla atak öyküsü olan hastalar steroid kullanımına göre katmanlandırılarak her iki tedaviden biri veriliyor. Her iki ilacın etkinliği benzer bulunuyor. Bakteriyel atağın kanıtlandığı olgularda tedavi başarısızlığı moksifloksasin kolunda istatistiksel olarak daha az belirlenmiştir. Oral kortikosteroidlerle tedavi edilen olguların daha ağır kliniğe sahiptir ve daha yüksek tedavi başarısızlığı oluşmaktadır.

## Non-Invazif Mekanik Ventilasyon Kullanımı

Atak sırasında noninvaziv mekanik ventilasyon (NIVM) kullanımı hem asidozu olan hem de olmayan hastalarda oldukça yararlı sonuç vermektedir<sup>(84)</sup>. NIVM kullanımı ile  $PaCO_2$  düşmekte,  $PaO_2$  artmakta ve altı dakika yürüme testinde anlamlı iyileşme sağlanmaktadır. Ancak pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda (sistolik pulmoner arter basıncı  $\geq 55$  mmHg) diğer hastalara göre bu düzeltilmelerin çok daha düşük oranda gerçekleşmiş olması pulmoner hipertansiyonu olanların NIVM kullanımından daha az yarar gördüğünü düşündürmektedir<sup>(84,85)</sup>. NIMV bazı hastalarda başarısız olmaktadır. NIMV başarısızlığı olan hastalarda hastanede gelişen pnömoni, hastane mortalitesi ve yoğun bakımda kalma süresi daha fazla, ilk başvurudaki arteriyel pH, serum albümin düzeyi ve Glasgow Koma Skoru daha düşüktür<sup>(86)</sup>.

Yüz maskesine alternatif olarak geliştirilen helmet maske çok yüksek hasta uyumu sağlamaktadır ve buna bağlı olarak NIMV başarı oranını artırmaktadır. Ancak helmet maske ile  $PaCO_2$  değerindeki düşmenin yavaş olduğu unutulmamalıdır<sup>(87,88)</sup>.

Entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon gerekiyor ise bu kararın verilmesinde gecikilmemeli ve mümkün olan en uzun ekspiratuar ventilatör fazının sağlanması, hastanın ventilatuar gereksi-



nimlerinin ve dakika ventilasyonunun minimuma indirilmesi ve hava akımı kısıtlılığının bronkodilatörler ve inhaler steroidler ile tedavisi gerekmektedir<sup>(89)</sup>.

### PROGNOSTİK ANLAMI

Alevlenmeler KOAH prognozunda önemli bir belirleyici role sahiptir. Alevlenme sonrası başta kalp olmak üzere diğer organlarda olumsuz etkiler oluşmaktadır<sup>(90)</sup>. Alevlenme nedeniyle başvuran olguların %15'i hastaneye yatması gerekecek kadar ağır olup, kısa dönem mortalitesi %10 civarındadır<sup>(91)</sup>. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda bir önceki yıl > 1 alevlenme geçirmiş olması, ileri yaş, ağır KOAH varlığı, düşük beden kitle indeksi, yoğun bakım ünitesine yatış, kor pulmonale ve anemi varlığının mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>(92,93)</sup>.

Radyolojik olarak pnömoni bulguları olan alevlenmelerde sonuçlar daha kötü olup<sup>(94)</sup>, mortalite oranı pnömonisi olmayanlara göre daha yüksektir (%20.1'e %5.8, p < 0.001)<sup>(95)</sup>. Pnömonili hastalarda mortalite riskini belirlemede genişletilmiş MRC dispne skalası ve DECAF skorunun (dispne skalası, eozinopeni, konsolidasyon, asidemi ve atriyal fibrilasyon)<sup>(96)</sup>, CURB-65'e göre daha kullanışlı olabileceği öne sürülmektedir<sup>(95,96)</sup>. Genel olarak, yaşam kalitesi anketlerinin sonuçları prognozun belirlenmesinde anlamlıdır<sup>(97)</sup>.

Yoğun bakım gereken olgularda orta vadede mortalite, yoğun bakıma alınmadan önceki Glasgow Koma Skoru, arrest geçirmiş olması, kardiyak disritmi ve hastanede yatış süresi ile ilişkilidir<sup>(98)</sup>.

### EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Eşlik eden hastalıkların varlığı (akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, akciğer kanseri, kardiyak aritmiler, pulmoner dolaşım bozuklukları ve kilo kaybı) maliyeti ve mortaliteyi artırmaktadır<sup>(99,100)</sup>. Kor pulmonale, sol ventrikül yetersizliği, nörolojik durumlar ve akciğer dışı malignitelerin varlığı hastane mortalitesini artırırken, akciğer kanseri veya aritmi varlığı 90 günlük mortaliteyi artırmaktadır. Kardiyak patolojilerin varlığı özellikle yeniden hastaneye yatışta etkilidir<sup>(100)</sup>. İskemik kalp hastalığı olanlarda atak sıklığında bir değişim olmamakla birlikte ataklar daha uzun sürmektedir<sup>(101)</sup>.

Alevlenme nedeniyle hastaneye yatan KOAH'lı hastalarda NT-proBNP ve troponin T düzeylerinin

yüksek oluşu, diğer nedenlerden bağımsız olarak erken dönem mortalite ile ilişkilidir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu bulgu kardiyak tutulumun KOAH alevlenmelerinde prognozun önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir<sup>(102)</sup>.

KOAH, akciğer dışı anormalliklerle seyreden bir hastalıktır. Osteoporoz da bu anormalliklerin en önemlilerinden biridir. Çünkü vertebral kompresyona neden olmakta ve pulmoner fonksiyonu bozmaktadır. KOAH hastalarında osteoporoz için bir çok risk faktörü bulunmaktadır: Düşük vücut kitle indeksi, azalmış aktivite, sistemik inflamasyon ve kortikosteroid kullanımı. Bu faktörlerden bazılarının KOAH alevlenmelerini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Aynı şekilde KOAH alevlenmeleri de osteoporoz gelişimi ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür<sup>(103)</sup>.

Huzursuz bacak sendromu semptomları alevlenmeler sırasında artmakta ve uyku kalitesinin azalmasına neden olmaktadır<sup>(104)</sup>. Alevlenme olan hastalarda santral sinir sistemi kan akımının stabil KOAH'lılara göre daha fazla arttığı gösterilmiştir<sup>(105)</sup>. Bu artışın KOAH alevlenmesi sonucu oluşan hipokseminin üstesinden gelmek için olduğu düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: Revised 2011. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org> (Son Erişim: 20 Ekim 2012).*
2. *Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007; 370: 765-73.*
3. *Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.*
4. *Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest 2005; 128: 2005-11.*
5. *Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 365: 689-98.*
6. *Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. Thorax 2012; 67: 238-43.*
7. *Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 2009; 10: 59.*
8. *Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pul-*

- monary disease (UPLIFT): A prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
9. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38-45.
  10. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 94-100.
  11. Stone RA, Lowe D, Potter JM, Buckingham RJ, Roberts CM, Pursey NJ. Managing patients with COPD exacerbation: Does age matter? *Age Ageing* 2012; 41: 461-8.
  12. Bu XN, Yang T, Thompson MA, Hutchinson AF, Irving LB. Changes in the BODE index, exacerbation duration and hospitalisation in a cohort of COPD patients. *Singapore Medical Journal* 2011; 52: 894-900.
  13. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med* 2011; 105: 1531-6.
  14. Takada K, Matsumoto S, Hiramatsu T, et al. [Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease defined by the Frequency Scale for the Symptoms of gastroesophageal reflux disease]. *Nihon Koryoku Gakkai Zasshi* 2010; 48: 644-8.
  15. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 913-21.
  16. Hurst JR, Vestbo J, Wedzicha JA. Susceptibility to Exacerbation in COPD REPLY. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 2671.
  17. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847-52.
  18. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
  19. Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100-5.
  20. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
  21. Saldias PF, Diaz PO, Dreyse DJ, Gaggero BA, Sandoval AC, Lisboa BC. [Etiology and biomarkers of systemic inflammation in mild to moderate COPD exacerbations]. *Rev Med Chil* 2012; 140: 10-8.
  22. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: The evolving clinical challenge. *Chest* 2012; 141: 396-405.
  23. Koc U, Karnak D, Kavas GO, Kayacan O. Trace elements (copper, zinc and selenium) in acute COPD exacerbation. *Trace Elements and Electrolytes* 2012; 29: 59-64.
  24. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66: 769-74.
  25. Kamio K, Yoshida T, Gao C, et al. alpha1,6-Fucosyltransferase (Fut8) is implicated in vulnerability to elastase-induced emphysema in mice and a possible non-invasive predictive marker for disease progression and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 112-7.
  26. Zdrengeha MT, Mallia P, Johnston SL. Immunological pathways in virus-induced COPD exacerbations: A role for IL-15. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1010-5.
  27. Zhu J, Bandi V, Qiu S, et al. Cysteinyl leukotriene 1 receptor expression associated with bronchial inflammation in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2012; 142: 347-57.
  28. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
  29. Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: A case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
  30. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-9.
  31. Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: Causes, prevention, and treatment. *Med Clin North Am* 2012; 96: 789-809.
  32. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 397-403.
  33. Hosseini SS, Jamaati H, Roodbari F, Emamzadegan B. Respiratory Viral Infections in Patients with COPD Exacerbation. *Healthmed* 2012; 6: 360-7.
  34. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 1): 286-91.
  35. Li XJ, Li Q, Si LY, Yuan QY. Bacteriological Differences Between COPD Exacerbation and Community-Acquired Pneumonia. *Respiratory Care* 2011; 56: 1818-24.
  36. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 109-14.
  37. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64.
  38. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129: 317-24.
  39. KOAH Değerlendirme Testi (CAT). [http://www.catestonline.org/english/index\\_Turkey.htm](http://www.catestonline.org/english/index_Turkey.htm) (Son Erişim: 22 Ekim 2012).
  40. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2011; 140: 1177-83.
  41. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 1097-103.
  42. Roche N, Aguilaniu B, Burgel PR, et al. [Prevention of COPD exacerbation: A fundamental challenge]. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 756-74.

43. Jochmann A, Scherr A, Jochmann DC, et al. Impact of adherence to the GOLD guidelines on symptom prevalence, lung function decline and exacerbation rate in the Swiss COPD cohort. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13567.
44. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
45. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
46. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: A double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106: 257-68.
47. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 204-11.
48. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD009157.
49. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1093-103.
50. Short PM, Williamson PA, Elder DH, Lipworth SI, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist therapy in COPD. *Chest* 2012; 141: 81-6.
51. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7: 2.
52. Liesker JJW, Bathoorn E, Postma DS, Vonk JM, Timens W, Kerstjens HAM. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 1853-60.
53. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603-10.
54. National Clinical Guideline Centre (UK). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*. London; 2010.
55. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Roflumilast with long-acting beta(2)-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. *European Respiratory Journal* 2011; 38: 553-60.
56. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, Bredenbroker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respiratory Research* 2011; 12.
57. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 40: 485-94.
58. Wenzel RP, Fowler AA, 3<sup>rd</sup>, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 340-7.
59. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-8.
60. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 1373-81.
61. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95.
62. Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 300-8.
63. Bartziokas K, Papaioannou AI, Minas M, et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: A prospective study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 24: 625-31.
64. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.
65. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 164-9.
66. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1002-7.
67. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: A randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561-6.
68. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1329-35.
69. Trappenburg JCA, van Deventer AC, Troosters T, et al. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2011; 37: 1260-8.
70. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-94.
71. Haynes JM. Randomized controlled trial of a breath-activated nebulizer in patients with exacerbation of COPD. *Respir Care* 2012; 57: 1385-90.
72. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128: 48-54.
73. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
74. de Vries M, Berendsen AJ, Bosveld HE, Kerstjens HA, van der Molen T. COPD exacerbations in general practice: Variability in oral prednisolone courses. *BMC Fam Pract* 2012; 13: 3.
75. Wang PH, Cheng SL, Wang HC, et al. Systemic steroids in acute exacerbation of COPD—from guidelines to bedside. *In-*

- ternational Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011; 49: 705-8.
76. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: Predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 112-7.
  77. Mathew S, Zeitlin D, Rickett K. Clinical Inquiry: Do antibiotics improve outcomes for patients hospitalized with COPD exacerbations? *J Fam Pract* 2012; 61: 561-73.
  78. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004403.
  79. Russo RL, D'Aprile M. Role of antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 576-81.
  80. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303: 2035-42.
  81. Klapdor B, Ewig S. [Antimicrobial treatment of patients with severe acute exacerbation of COPD]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012; 107: 179-84.
  82. Bartlett JG, Sethi S. Management of infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.uptodate.com>. Son Erişim: 1 Kasım 2012. 2012.
  83. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40: 17-27.
  84. Parola D, Romani S, Petroianni A, Locorriere L, Terzano C. Treatment of acute exacerbations with non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with pulmonary hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 183-91.
  85. Esquinas Rodriguez AM, Ioannis P. A link of non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with pulmonary hypertension. A new index of prognosis? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1133-4; author reply 5-6.
  86. Bacakoglu F, Tasbakan MS, Basoglu OK, et al. The factors affecting noninvasive mechanical ventilation failure in COPD exacerbations. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2012; 42: 103-12.
  87. Ali A, Türkmen A, Turgur N, Altan A, Sarı T. KOAH Akut Alevlenmesinde Uygulanan Noninvasiv Mekanik Ventilasyonda Helmet ile Yüz Maskesinin Karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks* 2011; 59: 146-52.
  88. Tunç M, Öztürk G, Pehlivanoglu P, Kokulu S, Şipit T, Şavklıoğlu E. KOAH Akut Atağına Bağlı Solunum Yetmezliğinde Helmetle Noninvasiv Pozitif Basıncılı Ventilasyon. *Türk Anest Rean Dergisi* 2011; 39: 326-33.
  89. Koşar F. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Solunum Yetmezliği ve Mekanik Ventilasyon. *Türkiye Klinikleri*. 2010; 3: 20-8.
  90. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT (R) Trial. *Lung* 2011; 189: 261-8.
  91. Özhan MH. Alevlenme ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri* 2010; 3: 20-8.
  92. Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012; 9: 243-50.
  93. Şen E, Özcan Çiloğlu S, Önen Z, et al. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme İçin Hastaneye Yatırılan Hastalarda Uzun Dönem Sonuçlar ve Sağkalım Belirteçleri. *Türkiye Klinikleri* 2012; 30: 1046-54.
  94. Myint PK, Lowe D, Stone RA, Buckingham RJ, Roberts CM. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: Patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration*. 2011; 82: 320-7.
  95. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2012; 67: 117-21.
  96. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: Predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67: 970-6.
  97. Yorgancioglu A, Havlucu Y, Celik P, Dinc G, Saka A. Relation between quality of life and morbidity and mortality in COPD patients: Two-year follow-up study. *COPD* 2010; 7: 248-53.
  98. Messer B, Griffiths J, Baudouin SV. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: An integrative review. *QJM*. 2012; 105: 115-26.
  99. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute Exacerbations of COPD in the United States: Inpatients Burden and Predictors of Costs and Mortality. *COPD*. 2012; 9: 131-41.
  100. Roberts CM, Stone RA, Lowe D, Pursey NA, Buckingham RJ. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations. *COPD* 2011; 8: 354-61.
  101. Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851-7.
  102. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66: 764-8.
  103. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, et al. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD* 2012; 9: 235-42.
  104. Aras G, Kadakal F, Purisa S, Kanmaz D, Aynaci A, Isik E. Are We Aware of Restless Legs Syndrome in COPD Patients Who Are in an Exacerbation Period? Frequency and Probable Factors Related to Underlying Mechanism. *Copd-Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011; 8: 437-43.
  105. Yildiz S, Kaya I, Cece H, et al. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow. *Clin Imaging* 2012; 36: 185-90.